



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/UA/intro>

## Медикаментозна терапія

Версія 2016

### Вступ

У цьому розділі подана інформація про медикаментозні препарати, які часто застосовують для лікування дитячих ревматологічних хвороб

### Опис

У цьому розділі подано загальний огляд препарату з механізмом дії та можливими побічними ефектами.

### Дозування/Спосіб застосування

В цьому розділі подано дозування препарату, як правило в мг/кг/день або в мг/площу тіла (у м<sup>2</sup>), а також інформація щодо способу застосування (наприклад, внутрішньо таблетовано, ін'єкційно, краплинно в інфузіях).

### Побічні ефекти

У цьому розділі подано інформацію про найбільш поширені побічні прояви.

### Основні покази у дитячій ревматології

У цьому останньому розділі подано список дитячих ревматологічних хвороб, для лікування яких рекомендовано зазначений препарат. Рекомендація означає, що цей препарат пройшов дослідження щодо використання у дітей, і регулюючі установи, такі як Європейська Медична Агенція (ЄМА) чи Управління Продовольства та Медикаментів Сполучених Штатів та інші установи дозволили його використання у лікуванні дітей. У деяких випадках ваш лікар може прийняти рішення призначити препарат навіть за відсутності спеціального дозволу.

### Педіатричне законодавство, офіційне та неофіційне використання та майбутні терапевтичні можливості

---

Ще 15 років тому ліки, які використовували для лікування ЮІА та інших дитячих хвороб, не були відповідно вивченими щодо застосування у лікуванні дітей. Тобто, лікарі призначали ліки, базуючись на власному досвіді або на дослідженнях, проведених серед дорослих пацієнтів.

Насправді, в минулому було складно проводити клінічні дослідження в дитячій ревматології, в основному через брак фінансування досліджень серед дітей та брак інтересу у фармацевтичних компаній через відносно малий та неприбутковий педіатричний ринок. Ця ситуація радикально змінилася декілька років тому завдяки введенню в дію закону "Кращі Ліки для Дітей" у США та спеціального законодавства для розвитку ліків у педіатрії ("Педіатричні Регулювання") в Європейському Союзі (ЄС). Ці ініціативи фактично змусили фармацевтичні компанії досліджувати ліки і у дітей.

Ці ініціативи ЄС та США, а також існування двох великих мереж-Міжнародна Організація Досліджень у Дитячій Ревматології (Pediatric Rheumatology International Trial Organisation - ПРИНТО на [www.printo.it](http://www.printo.it)), яка об'єднує понад 50 країн світу та Група Колаборативних Досліджень у Дитячій ревматології (ГКДДР на [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)), що базується в Північній Америці, мали дуже позитивний вплив у дитячій ревматології, особливо на розвиток нових ліків для дітей з ЮІА. Сотні родин, що мають дітей з ЮІА, які лікувалися у цих центрах в усьому світі, взяли участь у клінічних дослідженнях, щоб усі діти з ЮІА змогли діставати ліки, які досліджені спеціально для них. Інколи участь у таких дослідженнях передбачає використання плацебо – це т.зв. таблетка чи розчин, які не містять активної діючої речовини, щоб впевнитися в тому, що препарат, який досліджують, приносить більше користі, ніж шкоди.

Завдяки цьому сьогодні маємо декілька препаратів, затверджених для використання спеціально для ЮІА. Це означає, що регулюючі органи, такі як Європейська Медична Агенція (ЄМА) чи Управління Продовольства та Медикаментів Сполучених Штатів та декілька національних інституцій інших країн, переглянули наукову інформацію, отриману в клінічних дослідженнях, і дозволили фармацевтичним компаніям вказувати на маркуванні препаратів, що вони є ефективними та безпечними для застосування у лікуванні дітей.

---

Список ліків, які спеціально затверджені для ЮІА, включає метотрексат, етанерцепт, адаліумаб, абатацепт, тоцілізумаб та канакінумаб.

Декілька інших препаратів зараз вивчаються або плануються для вивчення щодо застосування у лікуванні дітей, отже ваш лікар може запропонувати вашій дитині взяти участь у одному з таких досліджень.

Існують інші ліки, які використовуються, але не є спеціально затвердженими для використання у лікуванні ЮІА, а саме – декілька нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), азатіоприн, циклоспорин, анакінра та інфліксімаб. Ці ліки використовують без затверджених показів (так зване використання поза показами). Ваш лікар може запропонувати вам використовувати ці ліки, особливо тоді, коли немає інших доступних варіантів.

### **Дотримання призначеного лікування**

Дотримання призначеного лікування є дуже важливим для підтримання доброго здоров'я у короткостроковій та довгостроковій перспективах.

Дотримання призначеного лікування передбачає дотримання курсу лікування, призначеного лікарем. Це може включати декілька різних компонентів, таких як: постійний, регулярний прийом ліків, регулярні перевірки у лікаря, регулярна фізіотерапія, регулярна здача аналізів, і т.д. Ці різноманітні складові працюють разом, створюючи взаємодоповнюючу програму по боротьбі з хворобою, зміцнюють тіло вашої дитини і підтримують його/її здоровим.

Частота і доза препаратів визначається необхідністю підтримки певного рівня концентрації препарату в організмі. Невиконання такого протоколу може призвести до неефективно низького рівня ліків і збільшення шансів загострення хвороби. Для того, щоб цього не сталося, важливо регулярно приймати як ін'єкції, так і пероральні препарати.

Найпоширенішою причиною відсутності успіху лікування є недотримання призначень. Ретельне дотримання медичної програми лікування, встановленої лікарем і медичною командою, значно збільшує шанси на ремісію. Дотримання різних компонентів лікування іноді може бути зовсім нелегким завданням для батьків та опікунів. Тим не менше, вони зобов'язані впевнитися, що дитина

---

отримує найкращий шанс на здорове життя. На жаль, коли дитина дорослішає, особливо, коли вона переходить у підлітковий вік, дотримання призначеного лікування стає великою проблемою. Підлітки відмовляються визнавати себе пацієнтами і уникають тих компонентів лікування, які вважають незручними. Отже, загострення хвороби є дуже поширеним у цьому віці. Дотримання медичного режиму лікування забезпечує найкращі шанси для ремісії і поліпшення якості життя.

## **1. НПЗП Нестероїдні протизапальні препарати**

### **1.1 Опис**

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), традиційно були основними препаратами у лікуванні багатьох дитячих ревматичних захворювань. Їхня роль залишається важливою і більшості дітей призначають НПЗП. Це є симптоматичні, протизапальні, протигарячкові (жарознижуючі) та болезаспокійливі (анальгізуючі) препарати. Симптоматичні означає, що вони не впливають безпосередньо на перебіг захворювання, можуть мати обмежений ефект на прогресування хвороби, як описано в дорослих із ревматоїдним артритом, але вони можуть контролювати симптоми, які виникають внаслідок запалення.

Вони діють в основному через блокування фермента (циклооксигенази), який є важливим для формування речовин, що викликають запалення, – простагландинів. Ці речовини також виконують фізіологічну роль в організмі, яка включає захист слизової шлунку, регуляцію кровообігу в нирках і т.д. Ці фізіологічні ефекти пояснюють більшість побічних ефектів НПЗП (див нижче). У минулому широко використовували аспірин через його низьку вартість та ефективність, але сьогодні його використовують значно менше через побічні ефекти. Найбільш вживаними НПЗП препаратами зараз є напроксен, ібупрофен та індометацин. Останнім часом з'явилося нове покоління НПЗП, відомих як інгібітори циклооксигенази (ЦОГ)-2, але лише декілька з них досліджені у лікуванні дітей (мелоксикам та целекоксиб). На разі вони відносно рідко вживаються у лікуванні дітей. Вважається, що ці ліки мають менше побічних дій на шлунок, ніж інші НПЗП, в той же час зберігаючи таку ж терапевтичну ефективність. Інгібітори

---

ЦОГ-2 є дорожчими від інших НПЗП, і досі тривають дебати щодо їхньої безпеки та ефективності порівняно з традиційними НПЗП. Досвід використання інгібіторів ЦОГ-2 у педіатрії є обмеженим. Ефективність та безпеку використання мелоксикаму та целекоксибу у лікуванні дітей доведено у контрольованому дослідженні. Кожна дитина відповідає на лікування кожним окремим препаратом з групи НПЗП по-різному, то ж один НПЗП може бути ефективним там, де інший не спрацював.

## **1.2 Дозування/Спосіб застосування**

Курс тривалістю 4-6 тижнів для окремого НПЗП необхідний для оцінки його ефективності. Проте, оскільки НПЗП не є препаратами, які модифікують перебіг хвороби (т. зв. базисними препаратами), їх використовують переважно для лікування симптомів болю, скутості, або гарячки при системному артриті. Вони можуть використовуватися як в рідкій формі, так і таблетовано. Тільки декілька НПЗП схвалені для використання у дитячому віці, найпоширенішими є напроксен, ібупрофен, індометацин, мелоксикам та целекоксиб.

### **Напроксен**

Напроксен використовується в дозі 10-20 мг/кг/день, поділеної на 2 прийоми

### **Ібупрофен**

Ібупрофен використовується для дітей віком від 6 міс. До 12 років, в дозі 30-40 мг/кг/день, поділеної на 3-4 прийоми. Як правило, починають з нижчої дози і поступово збільшують залежно від потреби. Дітям із помірнішими проявами хвороби може бути достатньо 20 мг/кг/день; дози вище 40 мг/кг/день можуть збільшити ризик серйозних побічних дій; не рекомендовано перевищувати дозу понад 50 мг/кг/день, оскільки ефект такої дози взагалі не вивчався. Максимальна доза становить 2,4 г/день.

### **Індометацин**

Індометацин використовується для дітей віком від 2 до 14 років, в дозі 2-3 мг/кг/день, поділеної на 2-4 прийоми. Дозу поступово збільшують до максимальної 4 мг/кг/день або 200 мг/день. Приймати з їжею або відразу після прийому їжі, щоб зменшити подразнення шлунку.

### **Мелоксикам**

---

Мелоксикам використовується для дітей віком від 2 років, в дозі 0,125 мг/кг/день, перорально за один прийом, максимальна доза 7,5 мг/день. Клінічні дослідження показали відсутність додадкового покращення після дози вище, ніж 0,125 мг/кг/день.

### **Целекоксиб**

Целекоксиб використовується для дітей віком від 2 років: для дітей вагою 10-25 кг – в дозі 50 мг перорально двічі на добу; для дітей вагою понад 25 кг доза 100 мг перорально двічі на добу.

Взаємодії між різними НПЗП не зафіксовано.

### **1.3 Побічні ефекти**

Діти, як правило, толерують НПЗП добре, і мають менше побічних ефектів, ніж дорослі. Найпоширенішими побічними діями є шлункові розлади, що розвиваються в результаті пошкодження слизової шлунку. Симптоми можуть бути від помірного шлункового дискомфорту після прийому ліків до вираженого болю в шлунку та шлункової кровотечі, що може проявлятися чорним та рідким калом. Шлунково-кишкові ураження від НПЗП у дітей є погано документовані, хоча на загальне зустрічаються значно рідше, ніж у дорослих. Тим не менше, потрібно завжди рекомендувати батькам та пацієнтам приймати ці ліки з їжею, щоб зменшити ризик шлункових розладів. Роль антацидів, антагоністів рецептора гістаміну-2, місопростолу та інгібіторів протонної помпи у профілактиці серйозних шлунково-кишкових ускладнень, викликаних НПЗП, у дітей із хронічним артритом залишається невизначеною, і, відповідно, не існує офіційних рекомендацій. Побічні дії на печінку можуть спричинити зростання показників печінкових проб, хоча цей ефект є незначним, окрім у випадку застосування аспірину.

Ураження нирок трапляється рідко і тільки у дітей із попередньо існуючими розладами нирок, серця чи печінки.

У пацієнтів із системним розвитком ЮІА, НПЗП (як і інші ліки) можуть викликати розвиток синдрому активації макрофагів, – інколи життєнебезпечної активації імунної системи.

НПЗП можуть впливати на згортання крові, хоча ця відповідь не є клінічно значимою, окрім для пацієнтів, які мають вже існуюче порушення згортання крові. Аспірин викликає більше розладів згортання, і цей ефект використовують для лікування хвороб із

---

підвищеним ризиком розвитку тромбозів (формування патологічних згустків крові всередині судин), у цих випадках препаратом вибору є низькодозовий аспірин. Індометацин можна використовувати для контролю гарячки у дітей із системним ЮІА.

#### **1.4 Основні покази у дитячій ревматології**

НПЗП можна використовувати у лікуванні всіх дитячих ревматологічних хвороб.

## **2. Циклоспорин А**

### **2.1 Опис**

Циклоспорин А є імуносупресивним препаратом, який первинно використовували для запобігання відторгнення органів після операції з пересадки, але зараз цей препарат використовують для лікування дитячих ревматологічних хвороб. Цей препарат є потужним інгібітором групи білих клітин крові, що грають провідну роль у формуванні імунної відповіді.

### **2.2 Дозування/Спосіб застосування**

Використовується у формі рідини чи таблетовано, в дозі 3-5 мг/кг/добу розділеної на два прийоми

### **2.3 Побічні ефекти**

Побічні ефекти є досить частими, особливо у високих дозах, і можуть бути причиною обмеження використання препарату. Вони включають ушкодження нирок, підвищення тиску крові, ушкодження печінки, розростання ясен, надмірне оволосіння тіла, нудоту та блювоту.

Відповідно, лікування циклоспорином потребує регулярних оглядів лікаря і аналізів для оцінки розвитку побічних ефектів. Дітям потрібно регулярно вимірювати тиск вдома.

### **2.4 Основні покази у дитячій ревматології**

---

Синдром активації макрофагів

Ювенільний дерматоміозит

### **3. Довенні імуноглобуліни**

#### **3.1 Опис**

Імуноглобулін є синонімом антитіла. Внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) готують з великого об'єму плазми забраної від здорових донорів крові. Плазма – це рідкий компонент людської крові. ВВІГ використовують для лікування дітей із недостатчею антитіл через дефект у системі імунітету. Механізм дії ВВІГ достеменно не з'ясований, і може бути різним в різних ситуаціях. ВВІГ може також допомагати в лікуванні деяких автоімунних та ревматичних хвороб.

#### **3.2 Дозування/Спосіб застосування**

Застосовуються у формі довенних введень, за різними схемами введення, залежно від хвороби.

#### **3.3 Побічні ефекти**

Побічні ефекти трапляються рідко і включають анафілактоїдні (алергічні) реакції, біль м'язів, гарячку та головний біль під час введення, головний біль та блювоту як прояв неінфекційного подразнення менінгіальних оболонок (лікарі це називають асептичним менінгітом, що означає запалення оболонок навколо головного мозку) приблизно 24 години після введення. Ці побічні ефекти проходять самостійно. У деяких пацієнтів, особливо з хворобою Кавасаки та низьким рівнем альбуміну, може розвинути тяжка гіпотензія під час введення ВВІГ; такі пацієнти потребують ретельного спостереження досвідченою командою. ВВІГ не містять ВІЛ, гепатитів та більшості інших відомих вірусів.

#### **3.4 Основні покази у дитячій ревматології**

Хвороба Кавасаки



## **4. Глюкокортикостероїди (кортикостероїди )**

### **4.1 Опис**

Кортикостероїди – це велика група хімічних речовин (гормонів), які виробляються людським організмом. Такі ж, або дуже схожі речовини, виробляють шляхом синтезу в лабораторії і використовують у лікуванні багатьох станів, включаючи дитячі ревматологічні хвороби.

Стероїди, які призначаються вашій дитині, є відмінними від тих, які використовують спортсмени для покращення результатів.

Повна назва стероїдів, які використовують у лікуванні запальних станів – глюкокортикостероїди, або трохи коротше –

кортикостероїди. Ці ліки мають дуже сильну і швидку дію, зменшують запалення шляхом впливу на імунні реакції у досить складний спосіб. Їх часто використовують для досягнення швидшого клінічного покращення поки очікують початку дії інших препаратів, що призначаються в комбінації з кортикостероїдами. Окрім імуносупресивного та протизапального ефектів, кортикостероїди також беруть участь у інших процесах організму, наприклад, у функції серцево-судинної системи, реакції на стрес, метаболізмі води, цукрів та жирів, регуляції кров'яного тиску та ін. Поруч із терапевтичними ефектами, кортикостероїди також мають поважні побічні ефекти, які переважно пов'язані з їх довготривалим використанням. Тому дуже важливо, щоб дитина була під наглядом лікаря, який має досвід у лікуванні хвороби і доведенні до мінімуму побічних ефектів цих ліків.

### **4.2 Дозування/Спосіб застосування**

Кортикостероїди можуть використовуватися як системно (внутрішньо чи в довенних ін'єкціях), так і локально (введенням у суглоб чи місцево на шкіру чи в очних краплях у випадку увеїту). Дозу та шлях застосування обирають залежно від хвороби, а також тяжкості стану хворого. Вищі дози, особливо коли вводяться ін'єкційно, є дуже ефективними та швидкодіючими.

Пероральні таблетки випускають різного розміру та з різними

---

дозами діючої речовини. Преднізон чи преднізолон є двома найбільш вживаними формами.

Немає єдиного правила дозування цих ліків чи частоти застосування.

Щоденний прийом (як правило вранці), до максимум 2 мг/кг/добу (максимум 60 мг/день) або прийом через день мають менше побічних ефектів, але й менш ефективні, ніж загальна денна доза, поділена на декілька прийомів, що інколи необхідно для досягнення контролю над хворобою. У випадках тяжкої хвороби, лікар може вибрати довенне введення високодозового метилпреднізолону, який, як правило, вводиться раз на день впродовж декількох днів підряд (до 30 г/кг/день, максимум 1 грам на день) в умовах лікарні.

Інколи використовують щоденне довенне введення в менших дозах – при проблемах засвоєння пероральних ліків.

Введення довгодіючого (депо) кортикостероїду в запалений суглоб (внутрісуглобово) є методом вибору при ЮІА. Депо форми кортикостероїдів (як правило тріамціолону гексацетонід) містять активну форму стероїдів, прикріплену до маленьких кристалів; після введення у суглобову порожнину, вони розподіляються по внутрішній поверхні суглобу і вивільняють кортикостероїди впродовж довготривалого часу, часто досягаючи довготривалої протизапальної дії.

Хоча тривалість ефекту від ін'єкції є дуже різною, для більшості пацієнтів вона, як правило, становить декілька місяців. Таким чином можна лікувати як один, так і декілька суглобів водночас, використовуючи індивідуальні поєднання місцевої анальгезії (наприклад, шкірний анестезуючий крем або спрей), локальної анестезії, седації (мідазолам, ентонокс) або загальної анестезії, в залежності від кількості уражених суглобів та віку пацієнта.

### **4.3 Побічні ефекти**

Є два основних типи побічних ефектів глюкокортикоїдів: один – від довготривалого використання у великих дозах, другий – від припинення лікування. Якщо кортикостероїди використовувалися регулярно більше тижня часу, їх не можна зупиняти раптово, оскільки це може призвести до серйозних проблем. Ці проблеми виникають через недостатнє вироблення власних стероїдів

---

організмом, внаслідок придушення застосуванням їхніх зовнішніх синтетичних форм – ліків. Ефективність, як і тип та важкість побічних ефектів від стероїдів, є досить індивідуальними, то ж передбачити їх складно.

Побічні ефекти як правило пов'язані з дозою та режимом застосування; наприклад, та сама денна доза має більше побічних ефектів, якщо поділена двічі на добу, ніж коли вживається вся за один раз вранці. Основним видимим побічним ефектом є більше відчуття голоду, що призводить до надмірної ваги і розвитку смужок розтягнення на шкірі. Тому дітям дуже важливо дотримуватися збалансованої дієти з низьким вмістом жирів і цукрів і високим вмістом клітковини, щоб контролювати розвиток надмірної ваги. Вугрі на обличчі можна контролювати за допомогою місцевих препаратів. Також частими є розлади сну та зміни настрою, відчуття знервованості, психічної нестабільності. Довготривале лікування кортикостероїдами часто спричиняє пригнічення росту, тому, щоб уникнути цієї побічної дії, лікарі намагаються використовувати кортикостероїди у дітей якнайкоротше і у найменшій дозі. Доза нижче 0,2 мг/кг/день (або максимум 10 мг/день, яка найнижча) вважається безпечною щодо затримки росту.

Захист від інфекцій може також бути порушеним, призводячи до частіших або тяжчих інфекцій, залежно від ступеня імуносупресії. Вітрянка може мати тяжкий перебіг у дітей з ослабленим імунітетом, тому дуже важливо негайно повідомити вашого лікаря при перших ознаках хвороби, або якщо ви усвідомлюєте, що він чи вона були у близькому контакті з кимось, у кого згодом виникла хвороба.

Залежно від ситуації, можна застосовувати введення антитіл проти вітрянки та/або противірусні антибіотики.

Більшість невидимих побічних ефектів можна виявити за допомогою близького моніторингу під час лікування. Вони включають втрату мінералізації кісток, що призводить до ослаблення кісток і схильності до переломів (остеопорозу). Остеопороз можна виявити та моніторувати за допомогою спеціального тесту, який називається денситометрією кісток. Вважається, що забезпечення достатньою кількістю кальцію (близько 1000 мг на день) та вітаміну Д, може допомогти призупинити розвиток остеопорозу.

---

Побічні ефекти з боку очей включають розвиток катаракт та підвищення внутрішньоочного тиску (глаукоми). Якщо розвивається підвищення системного артеріального тиску (гіпертензія), – важливо дотримуватися дієти з низьким вмістом солі. При розвитку підвищеного рівня цукру в крові, що спричиняє розвиток стероїд-індукованого діабету, необхідно дотримуватися дієти з низьким вмістом цукру та жиру. Внутрісуглобові введення стероїдів рідко викликають побічні ефекти. Існує ризик екстравазації препарату, викликаючи локальну атрофію шкіри або кальциноз. Ризик розвитку інфекції, викликані введенням стероїдів, є надзвичайно низьким (приблизно 1 на 10 000 внутрішньосуглобових ін'єкцій, якщо вони проведені досвідченим лікарем).

#### **4.4 Основні покази у дитячій ревматології**

Кортикостероїди можна використовувати у лікуванні всіх дитячих ревматологічних хвороб; як правило, їх використовують впродовж якнайкоротшого періоду і в найменшій дозі.

### **5. Азатиоприн**

#### **5.1 Опис**

Азатиоприн – це препарат, який пригнічує імунітет. Він діє шляхом порушення продукції ДНК, процесу, через який проходять усі клітини перед поділом. Пригнічення функції імунітету відбувається через вплив препарату на ріст одного виду білих клітин крові – лімфоцитів.

#### **5.2 Дозування/Спосіб застосування**

Використовується перорально в дозі 2-3 мг/кг/добу, до максимальної дози 150 мг на добу

#### **5.3 Побічні ефекти**

Хоча азатиоприн переноситься краще, ніж циклофосфан, він також може мати деякі побічні дії, що вимагають ретельного моніторингу.

---

Токсична дія на шлунково-кишковий тракт (виразки слизової рота, нудота, блювота, діарея, біль в епігастрії ) трапляються рідко. Може виникнути токсичне ураження печінки, але це теж рідкість. Також може виникнути зменшення кількості циркулюючих білих клітин крові (лейкопенія), вона у більшості випадків є дозо-залежною; рідше трапляється зменшення кількості тромбоцитів чи червоних клітин крові. Близько 10% пацієнтів мають вищий ризик розвитку гематологічних ускладнень (цитопенії, або зменшення кількості білих клітин крові, червоних клітин крові чи тромбоцитів) через можливий генетичний дефект (частковий дефіцит тіопурин метилтрансферази – ТПМТ, також відомий як генетичний поліморфізм). Це можна перевірити перед початком лікування, а також можна проконтролювати загальний аналіз крові через 7-10 днів після початку лікування, а потім періодично з інтервалом у один-два місяці.

Довготривалий прийом азатиоприну може теоретично призвести до підвищеного ризику розвитку раку, але на разі немає даних, які б це підтвердили.

Лікування азатиоприном, як і іншими імуносупресивними препаратами, призводить до підвищеної сприйнятливості до розвитку інфекцій; оперізуючий герпес виявлено частіше у пацієнтів, які отримують лікування азатиоприном.

## **5.4 Основні покази у дитячій ревматології**

Ювенільний системний червоний вовчак

Деякі дитячі системні васкуліти

## **6. Циклофосфан**

### **6.1 Опис**

Циклофосфан є імуносупресивним препаратом, який зменшує запалення і пригнічує імунну систему. Він впливає на розмноження клітин, порушуючи синтез ДНК, і тому особливо ефективно впливає на клітини, які постійно активно відтворюються (клітини мусять спочатку синтезувати ДНК, щоб потім множитися шляхом поділу). Такими є клітини крові, волосся, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Циклофосфан найбільше впливає на білі клітини

---

крові, відомі як лімфоцити, і зниження їх функції та чисельності, пояснює супресію імунної відповіді. Циклофосфан вперше використали з терапевтичною метою у лікуванні певних форм раку. У ревматології, де його використовують в періодичному лікуванні, він має менше побічних ефектів, ніж в онкологічних пацієнтів.

## **6.2 Дозування/Спосіб застосування**

Циклофосфан застосовують перорально (1-2 мг/кг/день) або, частіше, довенно (як правило щомісячні пульси 0,5-1,0 г/м<sup>2</sup> 6 місяців, потім 2 пульси кожні 3 місяці, або альтернативно, пульси 500 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні, сумарно 6 інфузій).

## **6.3 Побічні ефекти**

Циклофосфан – це препарат, який суттєво пригнічує імунітет та має декілька побічних ефектів, що вимагають пильного контролю лабораторних показників. Найчастішими проявами є нудота та блювання. Також виникає витончення волосся, але це є зворотнім процесом (із припиненням лікування повертається до норми). Може виникати надмірне зменшення кількості циркулюючих білих клітин крові чи тромбоцитів, що вимагає зменшення дози чи тимчасового припинення застосування цього препарату. Може виникати ураження сечового міхура (кров у сечі), але це набагато частіше трапляється при щоденному пероральному застосуванні, ніж щомісячних внутрішньовенних введеннях. Вживання великої кількості води допомагає зупинити цьому ускладненню. Після довенного введення препарату великий об'єм рідини вводиться для вимивання циклофосфану з організму. Довготривале лікування може викликати порушення плідності та збільшення частоти розвитку раку; ризик цих ускладнень залежить від кумулятивної дози препарату. Циклофосфан знижує імунний захист організму і, відповідно, збільшує ризик розвитку інфекцій, особливо якщо він застосовується у комбінації з іншими імуносупресивними препаратами, такими як високодозові кортикостероїди.

## **6.4 Основні покази у дитячій ревматології**

---

Ювенільний системний червоний вовчак  
Деякі системні васкуліти

## **7. Метотрексат**

### **7.1 Опис**

Метотрексат є препаратом, що вже багато років використовується для лікування дітей із різними ревматичними захворюваннями. Його первинно створили як протираковий препарат через його здатність сповільнювати поділ клітин (проліферацію клітин). Проте цей ефект є відчутним лише у високих дозах. У низьких періодичних дозах, які використовують у лікуванні ревматологічних хвороб, метотрексат досягає свого протизапального ефекту через інші механізми. При використанні в таких низьких дозах більшість побічних ефектів, зареєстрованих при застосуванні високих доз, або взагалі не розвивається, або є дуже легкими для моніторингу та усунення.

### **7.2 Дозування/Спосіб застосування**

Метотрексат доступний у двох основних формах: таблетовано та в рідині для ін'єкцій. Приймається лише раз на тиждень, у той самий день тижня. Звичайна доза 10-15 мг/м<sup>2</sup> на тижень (як правило, максимально 20 мг на тиждень). Додавання фолієвої або фолінієвої кислоти за 24 години після дози метотрексату зменшує частоту деяких побічних ефектів.

Шлях застосування, як і доза препарату вибираються лікарем відповідно до стану хвороби кожного пацієнта.

Таблетки засвоюються краще, якщо вжиті перед їжею, і бажано з водою. Ін'єкції можна вводити або підшкірно, подібно до введення інсуліну при діабеті, або дом'язево, дуже рідко – довенно.

Ін'єкції мають перевагу в тому, що препарат краще засвоюється і також не викликає значного подразнення шлунку. Лікування метотрексатом як правило є довготривалим, роками. Більшість лікарів рекомендують продовжувати лікування мінімум 6-12 міс після досягнення повного контролю над хворобою (ремісії).

---

### **7.3 Побічні ефекти**

Більшість дітей, які отримують МТХ, мають дуже мало побічних ефектів. Вони включають нудоту і розлади шлунку. Цьому можна допомогти прийомом препарату ввечері перед сном. Часто для попередження цих побічних ефектів призначають вітамін, фолієву кислоту.

Інколи допомагає вживання протинудотних препаратів перед або після прийому метотрексату, та/або заміна на ін'єкційну форму введення. Інші побічні ефекти включають виразки слизової рота, і рідше – шкірний висип. Кашель та проблеми з диханням у дітей розвиваються рідко. Вплив на кількість клітин крові, якщо і є, то як правило, дуже помірний. Виглядає, що довготривале ураження печінки (фіброз печінки) у дітей розвивається дуже рідко, через відсутність інших токсичних для печінки впливів, таких як споживання алкоголю.

Метотрексат, як правило, припиняють при виявленні підвищення печінкових ферментів, а після нормалізації аналізів – відновлюють. Відповідно, хворі, які отримують метотрексат, мусять регулярно здавати аналізи крові. Метотрексат не збільшує ризику розвитку інфекцій у дітей.

Якщо ваша дитина підліткового віку, необхідно врахувати деякі інші фактори. Потрібно строго уникати вживання алкоголю, оскільки це може збільшити токсичну дію метотрексату на печінку. Метотрексат також може викликати ураження плоду, то ж дуже важливо використовувати контрацептиви з початком сексуальної активності.

### **7.4 Основні покази у дитячій ревматології**

Ювенільний ідіопатичний артрит

Ювенільний дерматоміозит

Ювенільний системний червоний вовчак

Локалізована склеродерма

## **8. Лефлуномід**

### **8.1 Опис**

Лефлуномід є альтернативним препаратом для пацієнтів, які не



---

відповіли або не здатні толерувати метотрексат. Досвід із використання цього препарату для лікування артриту у дітей є досі обмеженим, і препарат не є офіційно затвердженим для лікування ЮІА регулюючими установами.

## **8.2 Дозування/Спосіб застосування**

Діти вагою до 20 кг отримують 100 мг лефлуноміду перорально в 1 день, після чого переходять на підтримуючу терапію 10 мг через день. Діти вагою 20-40 кг отримують 100 мг лефлуноміду перорально в перші 2 дні, після чого переходять на підтримуючу терапію 10 мг щодня. Діти вагою понад 40 кг отримують 100 мг лефлуноміду перорально в перші 3 дні, після чого переходять на підтримуючу терапію 20 мг щодня.

Через те, що лефлуномід має тератогенну дію (може викликати мальформацію плоду), молоді жінки дітородного віку мусять мати негативний тест на вагітність перед початком лікування, а також мусять використовувати відповідні засоби контрацепції.

## **8.3 Побічні ефекти**

Діарея, нудота, блювота є основними побічними ефектами. У випадку токсичної дії проводять лікування холестераміном під медичним наглядом.

## **8.4 Основні покази у дитячій ревматології**

Ювенільний ідіопатичний артрит (препарат не є офіційно зареєстрованим для використання при ювенільному ідіопатичному артриті)

## **9. Гідроксихлороквін**

### **9.1 Опис**

Гідроксихлороквін первинно використовували для лікування малярії. Доведено, що цей препарат впливає на декілька процесів, пов'язаних із запаленням.

---

## **9.2 Дозування/Спосіб застосування**

Застосовується раз на день у таблетованій формі, доза до 7 мг/кг/день, з їжею або зі склянкою молока.

## **9.3 Побічні ефекти**

Гідроксихлороквін, як правило, переноситься добре. Він може викликати шлунково-кишкові розлади, але, як правило, вони не тяжкі. Основною проблемою є потенційно токсичний вплив на очі. Гідроксихлороквін акумулюється в частині ока, яка називається сітківка, і утримується там довгий період часу після відміни препарату.

Ці розлади трапляються рідко, але можуть викликати сліпоту, навіть після припинення вживання препарату. Хоча ураження очей виникає надзвичайно рідко при використанні препарату у низьких дозах, які звстосовують в даний час.

Раннє виявлення цього ускладнення із припиненням прийому препарату запобігає розвитку втрати зору; тому рекомендовано проходити періодичні обстеження в окуліста, хоча зараз іде обговорення необхідності та частоти цих оглядів за умов використання гідроксихлороквіну в низьких дозах, які застосовують у ревматології.

## **9.4 Основні покази у дитячій ревматології**

Ювенільний дерматоміозит

Ювенільний системний червоний вовчак

## **10. Сульфасалазин**

### **10.1 Опис**

Сульфасалазин створений в результаті поєднання антибактеріального та протизапального препарату. Його створили багато років тому, коли вважалося, що ревматоїдний артрит у дорослих є інфекційною хворобою. Незважаючи на те, що обґрунтування його використання згодом виявилось неправильним, ефективність сульфасалазину показана при деяких

---

формах артриту і для групи захворювань, які проявляються хронічним запаленням кишечника.

### **10.2 Дозування/Спосіб застосування**

Сульфасалазин призначається перорально 50 мг/кг/день, максимально 2 г/день

### **10.3 Побічні ефекти**

Побічні ефекти не є рідкими, і вимагають періодичної перевірки аналізів крові. Вони включають шлунково-кишкові розлади (анорексія, нудота, блювота та діарея), алергічний висип на шкірі, токсичне ураження печінки (підвищення трансаміназ), зменшення кількості циркулюючих клітин крові, зменшення концетрації імуноглобуліну в сироватці крові.

Цей препарат протипоказаний для пацієнтів із системним ЮІА або ЮСЧВ, оскільки він може викликати тяжке загострення хвороби або синдром активації макрофагів.

### **10.4 Основні покази у дитячій ревматології**

Ювенільний ідіопатичний артрит (в основному ентезит-асоційований ЮІА).

## **11. Колхіцин**

### **11.1 Опис**

Колхіцин відомий уже декілька століть. Він виготовляється з висушеного насіння пізноцвіту осіннього (*Colchicum*), що належить до роду квіткових рослин з родини лілієвих. Він пригнічує кількість та функцію білих клітин крові, таким чином блокуючи запалення.

### **11.2 Дозування/Спосіб застосування**

Використовується перорально, як правило 1-1,5 мг/день, в окремих випадках необхідні вищі дози (2-2,5 мг/день). Дуже рідко, у резистентних випадках, препарат вводять довенно.

---

### **11.3 Побічні ефекти**

Більшість побічних ефектів пов'язані зі шлунково-кишковими розладами. Діарея, нудота, блювота, інколи абдомінальні коліки, можуть послабитися з використанням безлактозної дієти. Ці побічні ефекти, як правило, проходять із тимчасовим зниженням дози препарату.

Після ослаблення симптомів, можна пробувати поступово підвищувати дозу до початкового рівня. Потрібно пам'ятати про можливість розвитку зниження кількості клітин крові, і проводити регулярні лабораторні обстеження.

М'язова слабкість (міопатія) може розвиватися у пацієнтів із проблемами нирок та/або печінки. Вона швидко минає після відміни препарату.

Іншим рідкісним побічним ефектом є ураження периферичних нервів (нейропатія), проте у цьому випадку видужання може бути повільним. Інколи також можуть розвинутися висип та алопеція. Серйозне отруєння може виникнути при вживанні великої кількості препарату. Лікування інтоксикації колхіцином вимагає медичного втручання. Як правило, пацієнти поступово одужують, хоча передозування може бути і фатальним. Батьки повинні бути дуже обережними і пильнувати, щоб цей препарат був недоступним для малих дітей. При сімейній середземноморській гарячці лікування колхіцином можна продовжувати і під час вагітності, попередньо проконсультувавшись із гінекологом.

### **11.4 Основні покази у дитячій ревматології**

Сімейна середземноморська гарячка

Деякі інші автозапальні хвороби, включаючи рецидивуючий перикардит

## **12. Мікофенолату мофетил**

### **12.1 Опис**

При деяких дитячих ревматичних хворобах відбувається надмірна активація імунної системи. Мікофенолату мофетил пригнічує

---

проліферацію В і Т лімфоцитів (це спеціальні білі клітини крові); іншими словами, призупиняє розвиток імунно активних клітин. Отже, ефект мікофенолату мофетилу настає внаслідок цього пригнічення і починає діяти за декілька тижнів від початку прийому.

## **12.2 Дозування/Спосіб застосування**

Препарат доступний у таблетках чи у формі порошку для приготування розчину; в дозі 1-3 грами на день. Мікофенолату мофетил рекомендують вживати між прийомами їжі, оскільки наявність їжі може зменшити його всмоктування. Якщо пропущена доза, пацієнт не повинен надолужувати її прийомом подвійної дози наступного разу. Препарат потрібно зберігати в оригінальній щільно закритій упаковці. В ідеалі потрібно визначити концентрацію препарату за допомогою аналізу зразків крові, забраної впродовж одного дня в різний час після прийому препарату; це дозволяє правильно підібрати дозу для кожного окремого пацієнта.

## **12.3 Побічні ефекти**

Найчастіше зустрічаються шлунково-кишкові розлади (виявлено у 10-30% випадків, особливо на початку лікування). Може також виникати діарея, нудота, блювота або закреп. Якщо ці побічні ефекти є тривалими, то можна знизити дозу або спробувати перейти на схожий препарат (міфортік). Потрібно пам'ятати про можливість зниження рівня лейкоцитів і/або тромбоцитів і проводити щомісячний моніторинг їхнього рівня. Вживання препарату потрібно тимчасово припинити, якщо виявлено зниження рівня лейкоцитів і/або тромбоцитів.

Препарат також може викликати підвищений ризик інфекцій. Ліки, які пригнічують імунну систему, також можуть викликати аномальну відповідь на введення живих вакцин. Тому рекомендовано не проводити вакцинацію живими вакцинами, такими як вакцина від кору. Проконсультуйтеся з лікарем перед вакцинацією або подорожжю за кордон. Під час лікування мікофенолату мофетилом потрібно запобігати вагітності. Регулярні (щомісячні) клінічні огляди та аналізи крові та сечі

---

необхідні для вчасного виявлення та реагування на розвиток можливих побічних ефектів.

## **12.4 Основні покази у дитячій ревматології**

Ювенільний системний червоний вовчак

## **13. Біологічні препарати**

Нові перспективи відкрилися за останні роки з відкриттям ліків, що мають назву біологічні препарати. Лікарі використовують цей термін, коли говорять про ліки, які виробляються шляхом біоінженерії, і, на відміну від метотрексату чи лефлуноміду, в основному націлені проти окремих молекул (фактор-некрозу пухлин (ФНП), також відомий як тумор-некротичний фактор або TNF, інтерлейкін 1 або 6, антагоніст рецептор Т-клітин). Біологічні препарати відіграють важливу роль у блокуванні запального процесу, типового для ЮІА. Зараз існує декілька біологічних препаратів, майже всі вони затверджені для використання при ЮІА.

Усі біологічні препарати є дуже дорогими. Для ряду цих препаратів вже є розроблені біоподібні препарати, так що після припинення терміну дії патенту можна буде отримати схожі ліки за дешевшу ціну.

Загалом, усі біологічні препарати пов'язані з підвищеним ризиком розвитку інфекцій. Тому важливо наполягати на інформуванні пацієнтів та їхніх батьків щодо вжиття профілактичних заходів, таких як вакцинація (враховуючи, що живі атенузовані вакцини рекомендовані лише до початку лікування, в той час як введення інших вакцин можна проводити під час лікування). Обов'язковим є проведення скринінгового обстеження на туберкульоз у всіх пацієнтів, які є потенційними кандидатами на біологічну терапію. Загалом, при розвитку інфекцій лікування біологічними препаратами потрібно хоча б тимчасово призупинити, проте у кожному випадку це необхідно індивідуально обговорити з лікуючим лікарем.

Щодо можливої асоціації із розвитком пухлин, див. розділ про анти-ФНП, наведений нижче.

Інформація щодо використання біологічних препаратів під час

---

вагітності є обмеженою. Загалом, рекомендують припинити прийом усіх перпаратів, але знову ж таки, це необхідно окремо оцінити для кожного конкретного випадку.

Ризики пов'язані з використанням інших біологічних препаратів, напевно, є подібними до тих, які описані для інгібіторів-ТНФ; але кількість пролікованих ними пацієнтів є меншою і період спостереження коротшим. Деякі ускладнення, які зафіксовані під час лікування, такі, як розвиток синдрому активації макрофагів, більш пов'язані з основним захворюванням (системний ЮІА та синдром активації макрофагів), ніж із самим лікуванням.

Припинення лікування у зв'язку з болем від ін'єкцій в основному зафіксовано при використанні анакінри. Анафілактичні реакції в основному зафіксовані при лікуванні перпаратами, що вводяться довенно.

### **13.1 Інгібітори-ТНФ**

Інгібітори ТНФ селективно блокують ТНФ, який є основним медіатором запалення. Їх використовують окремо або в комбінації з метотрексатом. Вони є ефективними у більшості пацієнтів. Ефект від лікування настає досить швидко, і їх профіль безпеки є добрим, принаймні на перші роки лікування (див. розділ безпеки нижче); хоча необхідно проводити більш тривале спостереження для визначення потенційних довготермінових побічних ефектів.

Біологічні препарати найширше використовують у лікуванні ЮІА, включаючи декілька типів інгібіторів ТНФ, які широко вирізняються за методом та частотою застосування. Етанерцепт вводять підшкірно 1-2 рази на тиждень, адаліумаб – підшкірно кожних 2 тижні, а інфліксімаб – довенно раз на місяць. Також існують новіші препарати (такі як ґоліумаб та цертолізумаб пегол).

Загалом, інгібітори ТНФ використовують у лікуванні більшості видів ЮІА, окрім системного ЮІА, де використовують інші біологічні препарати, такі як інгібітори ІЛ-1 (анакінра та канакінумаб) та ІЛ-6 (тоцілізумаб). Біологічні препарати, як правило, не використовують у лікуванні персистуючого олігоартриту. Як і у випадку застосування всіх інших препаратів другого рівня, лікування біологічними препаратами повинно проводитися під пильним контролем лікаря.

Всі ліки мають яскраво виражену протизапальну дію, яка триває

---

впродовж курсу лікування цими препаратами. Побічні ефекти пов'язані переважно з підвищеним ризиком розвитку інфекцій, особливо туберкульозу.

При виявленні серйозних інфекцій потрібно відмінити препарат. В окремих випадках лікування може бути асоційованим із розвитком інших автоімунних хвороб поза артритом. Немає доказів, що лікування може викликати підвищення ризику розвитку раку у дітей.

Декілька років тому Управління Продовольства та Медикаментів Сполучених Штатів опублікувало застереження про можливе зростання розвитку пухлин (особливо лімфом), асоційованих із тривалішим використанням цих препаратів. Науково обґрунтованих доказів того, що цей ризик є реальним, немає. Водночас існує думка, що автоімунні хвороби самі по собі пов'язані з невеликим збільшенням ризику розвитку злоякісних новоутворів (як це трапляється у дорослих). Важливо, щоб лікарі обговорювали з пацієнтами та їхніми сім'ями переваги та ризику лікування цими препаратами.

Оскільки досвід використання інгібіторів ТНФ є відносно новим, то ще не існує справжніх даних щодо їхньої безпеки в довготерміновому періоді. У наступному розділі подано опис інгібіторів-ТНФ, які доступні на даний час.

### **13.1.1 Етанерцепт**

**Опис** Етанерцепт є блокатором рецептора ТНФ, тобто він унеможлиблює зв'язування молекули ТНФ з її рецептором, що знаходиться на поверхні запальних клітин. Таким чином він блокує запальний процес, що лежить в основі розвитку ювенільного ідіопатичного артриту.

**Дозування/Спосіб застосування** Етанерцепт застосовують у вигляді підшкірних ін'єкцій, один раз на тиждень в дозі 0,8 мг/кг – максимум 50 мг, або двічі на тиждень в дозі 0,4 мг/кг – максимум 25 мг; пацієнтів та членів їхніх родин вчать, як вводити препарат самостійно вдома.

**Побічні ефекти** Місцеві реакції (почервоніння, свербіж, набряк) можуть розвиватися у місцях ін'єкцій, але, як правило, є помірними і короткотривалими.

**Основні покази у дитячій ревматології** Ювенільний



---

ідіопатичний артрит із поліартикулярним ураженням у дітей, які не відповіли на інше лікування, таке як метотрексат. Його також використовують (на разі без достатньої доказової бази) для лікування ЮІА-асоційованого увеїту, коли недостатньо лише метотрексату та місцевих стероїдних крапель.

### **13.1.2 Інфліксімаб**

**Опис** Інфліксімаб є химерним моноклональним антитілом (частина препарату походить з мишачого білка). Моноклональні антитіла зв'язують ТНФ, тим самим блокуючи або зменшуючи запальний процес, що лежить в основі розвитку ювенільного ідіопатичного артриту.

**Дозування/Спосіб застосування** Інфліксімаб вводять довенно в лікарняних умовах, як правило кожні 8 тижнів у дозі 6 мг/кг на 1 введення в поєднанні з метотрексатом, щоб запобігти розвитку побічних ефектів.

**Побічні ефекти:** Під час інфузії можуть виникнути алергічні реакції різної важкості, від легких (задишка, червоний висип на шкірі, свербіж), які легко піддаються лікуванню, до серйозних алергічних реакцій зі зниженням артеріального тиску і ризиком розвитку шоку. Ці алергічні реакції, як правило, виникають після декількох введень і є наслідком вироблення антитіл до частини молекули препарату, яка має мишаче походження. При виникненні алергічної реакції препарат відмінюють. Використання препарату в нижчій дозі (3 мг/кг/введення), хоча і є ефективним, часто пов'язане зі збільшенням частоти побічних ефектів, серед яких також можуть бути серйозні реакції.

**Основні покази у дитячій ревматології** Інфліксімаб не затверджений для використання при ювенільному ідіопатичному артриті і використовується поза затвердженим показом (тобто на вкладці до препарату не згадується нічого про його використання при ювенільному ідіопатичному артриті).

### **13.1.3 Адаліумаб**

**Опис:** Адаліумаб є людським моноклональним антитілом. Моноклональні антитіла зв'язують ТНФ, тим самим блокуючи або зменшуючи запальний процес, що лежить в основі розвитку

---

ювенільного ідіопатичного артрити.

**Дозування/Спосіб застосування:** Застосовують у вигляді підшкірних ін'єкцій, один раз на 2 тижні (24 мг/м<sup>2</sup>/введення до максимальної дози 40 мг на 1 введення); як правило, паралельно з метотрексатом.

**Побічні ефекти:** Місцеві реакції (почервоніння, свербіж, набряк) можуть розвиватися у місцях ін'єкцій, але, як правило, є помірними і короткотривалими.

**Основні показання в дитячій ревматології:** Ювенільний ідіопатичний артрит із поліартикулярним ураженням у дітей, які не відповіли на інше лікування, таке як метотрексат. Його також використовують (на разі без достатньої доказової бази) для лікування ЮІА-асоційованого увеїту, коли метотрексат та місцеві стероїдні краплі не дозволяють досягти контролю над захворюванням.

## 13.2 Інші біологічні препарати

### 13.2.1 Абатацепт

**Опис** Абатацепт є препаратом з відмінним від інших механізмом дії, спрямованим проти молекули (CTLA4lg), яка відіграє важливу роль у активації білих клітин крові, а саме Т-лімфоцитів. Зараз він затверджений для лікування дітей із поліартритом, які не відповіли на метотрексат чи інші біологічні препарати.

**Дозування/Спосіб застосування** Абатацепт вводять доведено в лікарняних умовах, щомісяця, в дозі 6 мг/кг/ на 1 введення і в поєднанні з метотрексатом, щоб запобігти розвитку побічних ефектів. Зараз проводяться дослідження підшкірної форми введення абатацепту за тими ж показами.

**Побічні ефекти:** На сьогоднішній день не зареєстровано суттєвих побічних ефектів.

**Основні покази у дитячій ревматології:** Ювенільний ідіопатичний артрит із поліартикулярним ураженням у дітей, які не відповіли на інше лікування, таке як метотрексат та інгібітори-ТНФ.

### 13.2.2 Анакінра

**Опис** Анакінра є рекомбінантною версією природньої молекули-

---

антагоністу рецептора до ІЛ-1, що першоджає дії ІЛ-1 і пригнічує запальний процес, особливо при системному ювенільному ідіопатичному артриті та автозапальних синдромах, таких як кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (КАПС).

**Дозування/Спосіб застосування** Анакінру застосовують у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій (як правило, 1-2 мг/кг, до 5 мг/кг у дітей із малою масою тіла і тяжким проявом хвороби, рідко більше 100 мг на добу) при системному ювенільному ідіопатичному артриті.

**Побічні ефекти:** Місцеві реакції (почервоніння, свербіж, набряк) можуть розвиватися у місцях ін'єкцій, але, як правило, є помірними і короткотривалими. Важкі побічні ефекти від лікування зафіксовані рідко і включають декілька випадків важких інфекцій, декілька випадків гепатиту, і у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом – декілька випадків синдрому активації макрофагів.

**Основні покази у дитячій ревматології** Препарат показаний для пацієнтів із кріопірин-асоційованими періодичними синдромами (КАПС) після дворічного віку. Його часто використовують поза затвердженим показом для лікування пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом, які є стероїдо-залежними; а також при деяких інших автозапальних хворобах.

### 13.2.3 Канакінумаб

**Опис:** Канакінумаб є моноклональним антитілом другої генерації, яке специфічно зв'язується з молекулами інтерлейкіну 1 (ІЛ-1), і таким чином блокує запалення, особливо при системному ювенільному ідіопатичному артриті та автозапальних синдромах, таких як кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (КАПС)

**Дозування/Спосіб застосування:** Канакінумаб застосовують у вигляді щомісячних підшкірних ін'єкцій (4 мг/кг на кожне введення) при системному ювенільному ідіопатичному артриті.

**Побічні ефекти:** Місцеві реакції (почервоніння, свербіж, набряк) можуть розвиватися у місцях ін'єкцій, але, як правило, є помірними і короткотривалими.

**Основні покази у дитячій ревматології:** Препарат нещодавно затвердили для використання у пацієнтів із системним ювенільним

---

ідіопатичним артритом, які є стероїдо-залежними, та у дітей з кріопірин-асоційованими періодичними синдромами (КАПС).

#### **13.2.4 Тоцілізумаб**

**Опис:** Тоцілізумаб є моноклональним антитілом, специфічним до рецептора молекули інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), він блокує запальний процес, особливо при системному ювенільному ідіопатичному артриті.

**Дозування/Спосіб застосування** Тоцілізумаб вводять довенно в лікарняних умовах. При системному ЮІА тоцілізумаб вводять кожних 15 днів (8 мг/кг для дітей з масою тіла понад 30 кг або 12 мг/кг для дітей з масою тіла менше 30 кг), і, як правило, застосовують паралельно з метотрексатом або кортикостероїдами. При несистемному ЮІА з поліартикулярним курсом, тоцілізумаб вводять кожних 4 тижні (8 мг/кг для дітей з масою тіла понад 30 кг або 12 мг/кг для дітей з масою тіла менше 30 кг)

**Побічні ефекти:** Можуть виникати загальні алергічні реакції. Інші важкі побічні ефекти під час лікування трапляються рідко і включають декілька випадків важких інфекцій, декілька випадків гепатиту, і у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом – декілька випадків синдрому активації макрофагів. Інколи також спостерігається зростання рівня печінкових ферментів, зменшення числа білих клітин крові, а саме тромбоцитів та нейтрофілів, і зростання рівнів ліпідів крові.

**Основні покази у дитячій ревматології** Препарат нещодавно затвердили для використання у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом, які є стероїдо-залежними, та у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом, поліартритом, які не відповіли на лікування метотрексатом.

#### **13.3 Інші біологічні препарати, які вже доступні до застосування або в процесі дослідження**

Існують інші біологічні препарати, такі як рілонасепт (анти-ІЛ-1 для підшкірного введення), рітуксимаб (анти-CD20 для довенного введення), тофаситиніб (інгібітор ЯК-3 (JAK-3,) що вживається в таблетованій формі), та ін., які використовують у лікуванні деяких ревматичних хвороб у дорослих, і тільки експериментально – у

---

лікуванні дітей. Дослідження, спрямовані на оцінку їх ефективності та безпеки у дітей, або вже розпочаті, або почнуться у найближчі декілька років. На разі маємо дуже обмежену інформацію щодо їхнього використання у лікуванні дітей.

#### **14 Нові препарати, які є у стадії розробки**

Нові ліки розробляються фармацевтичними компаніями та клінічними дослідниками, що належать до Міжнародної Організації Досліджень у Дитячій Ревматології (МОДДР або ПРИНТО), та до Групи Колаборативних Досліджень у Дитячій Ревматології (ГКДДР на [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)). МОДДР (ПРИНТО) та ГКДДР беруть участь у переглядах протоколів, форм для подачі клінічних випадків, зборі даних, аналізі даних та їхній публікації в медичній літературі. Для того, щоб Ваш лікар міг призначити певний препарат, останній має пройти ретельні дослідження щодо безпечності, а його здатність лікувати пацієнтів має бути встановлена у клінічних дослідженнях. Загалом, розробка ліків для дітей іде слідом за розробкою ліків для дорослих, тому деякі препарати в даний час можуть бути доступними тільки для дорослих. Зі збільшенням кількості ліків, затверджених для використання у лікуванні дітей, використання ліків поза затвердженими показами має зменшуватися. Ви можете допомогти розвитку нових ліків шляхом участі у клінічних дослідженнях.

Додаткову інформацію можна знайти на наступних веб-сайтах:  
МОДДР (ПРИНТО) [www.printo.it](http://www.printo.it) [www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)  
ГКДДР [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)

Триваючі (активні) клінічні дослідження:

[www.clinicaltrialsregister.eu/](http://www.clinicaltrialsregister.eu/)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Погоджені плани розвитку нових ліків для дітей у Європі:

[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129)

Затверджені ліки для використання у дітей:

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

<http://labels.fda.gov> <http://labels.fda.gov>